

(30)Priority

Priority number : 08 39553
08154078

Priority date : 27.02.1996
14.06.1996

Priority country : JP
JP

(54) POWDERY DERMAL ADMINISTRATION COMPOSITION IMPROVED IN
ABSORBING PROPERTY

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a powdery dermal administration composition improved in absorption properties of a medicine by combining a water-absorbing and slightly water-soluble base with a water-soluble and gel-forming base at a specific ratio.

SOLUTION: This dermal administration composition contains a medicine, (A) a water-soluble and gel-forming base (whose 90wt.% particle diameter is 10-100 μ m) such as hydroxypropyl cellulose or methyl cellulose and (B) a water-soluble and slightly water-soluble (whose 90wt.% particle diameter is 10-350 μ m) such as crystalline cellulose, α -cellulose or crosslinked carboxymethyl cellulose sodium so that a weight ratio of the components A/(A+B) is about 5-40wt.%. The medicine includes preferably a nonpeptidal protein-like medicine or a peptidal protein medicine having 30,000 molecular weight, e.g. an antiinflammatory steroid, an analgesic antiinflammatory agent, an antiussive expectorant, an antihistaminic medicine, anantiallergic medicine, an antiemetic medicine, a sleep-introducing medicine, a vitamin, a sex steroid hormone, an antitumor medicine, etc.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 19.07.1999

[Date of sending the examiner's decision
of rejection]

[Kind of final disposal of application other
than the examiner's decision of rejection
or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-59841

(43) 公開日 平成10年(1998) 3月3日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/14			A 6 1 K 9/14	U
31/565	A E J		31/565	A E J
	A E K			A E K
31/57	A B E		31/57	A B E
38/00			45/00	A A E

審査請求 未請求 請求項の数14 O L (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平8-261837	(71) 出願人	000003001 帝人株式会社 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号
(22) 出願日	平成8年(1996)10月2日	(72) 発明者	土肥 雅彦 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人 株式会社東京研究センター内
(31) 優先権主張番号	特願平8-39553	(72) 発明者	西部 義久 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人 株式会社東京研究センター内
(32) 優先日	平8(1996)2月27日	(72) 発明者	牧野 悠治 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人 株式会社東京研究センター内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 前田 純博
(31) 優先権主張番号	特願平8-154078		
(32) 優先日	平8(1996)6月14日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 吸収性が改善された粉末状経鼻投与組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 薬物の吸収性に優れた、特に高い最高血中濃度を与える、粉末状経鼻投与組成物を提供する。

【解決手段】 薬物と；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群から選ばれる1種以上の水吸収性でかつゲル形成性の基剤（粒子径が10ミクロン～100ミクロンの範囲）と；結晶セルロース、 α -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋デンプン、ゼラチン、カゼイン、トラガントガム、ポリビニルピロリドン、キチン、キトサンからなる群から選ばれる1種以上の水吸収性でかつ水難溶性の基剤（粒子径が10ミクロン～350ミクロンの範囲）とを含んでなる粉末状経鼻投与組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ア. 薬物と、

イ. ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群から選ばれる1種以上の水吸収性でかつゲル形成性の基剤と、

ウ. 結晶セルロース、 α -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋デンプン、ゼラチン、カゼイン、トラガントガム、ポリビニルピロリドン、キチン、キトサンからなる群から選ばれる1種以上の水吸収性でかつ水難溶性の基剤とを含んでなる粉末状経鼻投与組成物であって、(1) 該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量が、該水吸収性でかつ水難溶性の基剤と該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量の和の約5～40重量%であり、(2) 該水吸収性でかつ水難溶性の基剤の90重量%以上の粒子の粒子径が10ミクロン～350ミクロンの範囲であり、(3) 該水吸収性でかつゲル形成性の基剤90重量%以上の粒子の粒子径が10ミクロン～100ミクロンの範囲である、粉末状経鼻投与組成物。

【請求項2】 該水吸収性でかつ水難溶性の基剤の90重量%以上の粒子の粒子径が38～250ミクロンの範囲であり、該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の90重量%以上の粒子の粒子径が10～65ミクロンの範囲である、請求項1記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項3】 該薬物が、非ペプチド・蛋白質性薬物および分子量が30,000以内であるペプチド・蛋白質性薬物からなる群より選ばれた薬物である請求項1又は2に記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項4】 該非ペプチド・蛋白質性薬物が、消炎ステロイド薬、鎮痛消炎薬、鎮咳去痰薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、制吐薬、睡眠導入薬、ビタミン剤、性ステロイドホルモン薬、抗腫瘍薬、抗不整脈・高血圧薬、抗不安・向精神薬、抗潰瘍薬、強心薬、鎮痛薬、気管支拡張薬、肥満治療薬、血小板凝集抑制薬、糖尿病薬、筋弛緩薬、および抗リウマチ薬からなる群より選ばれる1種以上の非ペプチド・蛋白質性薬物である請求項3記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項5】 該ペプチド・蛋白質性薬物が、黄体形成ホルモン放出ホルモン類、成長ホルモン放出因子類、ソマトスタチン誘導体類、バソプレッシン類、オキシトシン類、ヒルジン誘導体類、エンケファリン類、副腎皮質刺激ホルモン誘導体類、ブラジキニン誘導体類、カルシトニン類、インシュリン類、グルカゴン誘導体類、成長ホルモン類、成長ホルモン放出ホルモン類、黄体形成ホルモン類、インシュリン様成長因子類、カルシトニン遺伝子関連ペプチド類、心房性ナトリウム利尿ペプチド誘導体類、インターフェロン類、エリスロポエチン、顆粒球コロニー形成刺激因子、マクロファージ形成刺激因

子、副甲状腺ホルモン類、副甲状腺ホルモン放出ホルモン、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、およびアンギオテンシン類からなる群から選ばれる1種以上のペプチド・蛋白質性薬物である請求項3記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項6】 該薬物が、その分子量500～1,500のペプチド・蛋白質性薬物であり、該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量が、該水吸収性でかつ水難溶性の基剤と該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量の和の約5～30重量%である請求項1記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項7】 該ペプチド・蛋白質性薬物が、バソプレッシン類、黄体形成ホルモン放出ホルモン類、成長ホルモン放出因子類、ソマトスタチン誘導体類、オキシトシン類、ヒルジン誘導体類、エンケファリン類、副腎皮質刺激ホルモン誘導体類、ブラジキニン誘導体類からなる群から選ばれる1種以上のペプチド・蛋白質性薬物である請求項6記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項8】 該薬物が、その分子量1,500～30,000のペプチド・蛋白質性薬物であり、該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量が、該水吸収性でかつ水難溶性の基剤と該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量の和の約5～20重量%である請求項1記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項9】 該ペプチド・蛋白質性薬物が、カルシトニン類、インシュリン類、グルカゴン誘導体類、成長ホルモン類、成長ホルモン放出ホルモン類、黄体形成ホルモン類、インシュリン様成長因子類、カルシトニン遺伝子関連ペプチド類、心房性ナトリウム利尿ペプチド誘導体類、インターフェロン類、エリスロポエチン、顆粒球コロニー形成刺激因子、マクロファージ形成刺激因子、副甲状腺ホルモン類、副甲状腺ホルモン放出ホルモン、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、およびアンギオテンシン類からなる群から選ばれる1種以上のペプチド・蛋白質性薬物である請求項8記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項10】 該水吸収性でかつ水難溶性の基剤が、結晶セルロース、 α -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋デンプン、ゼラチン、カゼイン、トラガントガム、ポリビニルピロリドン、キチン、およびキトサンからなる群から選ばれる1種以上の水吸収性でかつ水難溶性の基剤である請求項1～9のいずれか1項記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項11】 該水吸収性でかつ水難溶性の基剤が、結晶セルロースである請求項1～9のいずれか1項記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項12】 該水吸収性でかつゲル形成性の基剤が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群から選ばれる1種

10

20

30

40

50

以上の水吸収性でかつゲル形成性の基剤である請求項1～11のいずれか1項記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項13】 該水吸収性でかつゲル形成性の基剤が、ヒドロキシプロピルセルロースである請求項1～11のいずれか1項記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項14】 該ヒドロキシプロピルセルロースが、その2%水溶液での粘度が150～4,000cpsのヒドロキシプロピルセルロースである請求項13記載の粉末状経鼻投与組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は薬物の吸収性が改善された粉末状経鼻投与用組成物に関する。更に詳しくは、特定の種類、組成、粒子径の基剤を用いた鼻粘膜からの薬物の吸収性が改善された粉末状経鼻投与用組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 いくつかの非ペプチド・蛋白質性薬物、例えば消炎ステロイド薬、鎮痛消炎薬、鎮咳薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、制吐薬、睡眠導入薬、ビタミン剤、性ステロイドホルモン薬、抗腫瘍薬、抗不整脈・高血圧薬、抗不安・向精神薬、抗潰瘍薬、強心薬、鎮痛薬等の薬物においては、1. 作用部位が鼻粘膜局所であること、2. 速効性が望まれること、3. 経口投与による吸収率が低いこと、などの理由により経鼻投与剤の開発が望まれている。また、ペプチド・蛋白質性薬物の多くは、経口投与されても胃腸管内の蛋白質分解酵素により分解される等の理由により容易に体内吸収されない。そこで、治療に使用するためには注射により投与せざるを得ないことが多い。しかし、注射は苦痛、通院の必要性等により患者に負担をかけている。従って、経鼻投与剤のような注射に変わる非侵襲的な投与方法の開発が望まれている。

【0003】 経鼻投与は薬物を鼻粘膜を通して循環血に移行させる投与方法であり、他のルート、例えば経皮投与、経眼投与、経直腸投与、経肺投与等とともに精力的に薬物の非注射型の投与方法として研究されている。それらの投与方法のなかでも、鼻粘膜は皮膚、眼粘膜、直腸粘膜等と比較して血管系が発達しており、投与もし易く、一部の薬物については経鼻投与製剤として実用化されているものもある。また、経口投与に比べ血中への薬物の吸収が速く、注射投与並の即効性を期待することもできる。しかしながら、薬物の鼻粘膜からの吸収性は、薬物の脂溶性等の物理的性質及び分子量等に依存するため、水溶性の高い薬物、脂溶性の高い薬物、及び分子量の大きいペプチド・蛋白質性薬物等においては、吸収性が低いことが指摘されている。そこで、これらの薬物の鼻粘膜からの吸収性を向上するための工夫が提案されている。

【0004】 例えば、鈴木ら（特公昭60-34925 50

号公報）は、セルロースエーテルからなる経鼻組成物により、薬物を治療効果を得るのに十分な濃度で効率的に供給する持続性鼻腔用製剤を提供している。またNolteら（Hormone Metabolic Research Vol.22, 170-174, 1991）、Bruceら（Diabetic Medicine Vol.8, 366-370, 1991）は、吸収促進剤すなわちグリコール酸ナトリウムもしくはタウロフシジン酸ナトリウムを含有させたインシュリン経鼻投与製剤について報告している。しかし、これらの吸収促進剤は鼻粘膜への刺激性が問題になっており、実用化には至っていない。一方、鈴木ら（特公昭62-42888号公報）は、水吸収性でかつ水難溶性の基剤からなる粉末状経鼻投与組成物により、刺激性の添加物を使用しないでも、ポリペプチド類を経鼻吸収させる方法を開示している。この方法によりインシュリン、カルシトニン等のポリペプチドが従来の液状経鼻投与組成物と比較し著しく効率よく吸収されることが報告されている。

【0005】 さらに同公報には、水吸収性でかつ水難溶性の基剤に水吸収性でかつ水易溶性の基剤を、水吸収性でかつ水難溶性の基剤に対して0.1～60重量%、特に好ましくは1～50重量%の使用量で併用すると、徐放性が付与された粉末状経鼻投与組成物が提供されることが開示されている。例えば、実施例2の結晶セルロース（水吸収性でかつ水難溶性の基剤）にその80重量%の水吸収性でかつポリアクリル酸ナトリウム（水吸収性でかつ水易溶性の基剤）を併用した製剤では、結晶セルロース単独の製剤と比較して、血糖降下率には差がない（最高血中濃度には差のない）が、徐放性に基づく血中濃度の持続効果が示唆されている。また実施例14の結晶セルロースにその25重量%のヒドロキシプロピルセルロース（水吸収性でかつ水易溶性の基剤）を併用した製剤では、結晶セルロース単独の製剤と比較して、最高血中濃度では劣るが、持続性は優ることが記載されている。また、実施例4では、ヒドロキシプロピルセルロース単独の製剤と結晶セルロース単独の製剤を比較し、ヒドロキシプロピルセルロースは結晶セルロースよりインシュリンの血中からの消失を遅延させることはできるが、最高血中濃度では著しく劣ることが記載されている。

【0006】 そして同公報には、かかる水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつ水易溶性の基剤からなる組成物の製法として、ポリペプチドと水吸収性でかつ水難溶性の基剤とを機械的に混合する際に同時に水吸収性でかつ水易溶性の基剤を添加し混合する方法、ポリペプチドと水吸収性でかつ水難溶性の基剤とを水に加えて練合する際に同時に水吸収性でかつ水易溶性の基剤を添加し混合する方法、ポリペプチドと水吸収性でかつ水易溶性の基剤を凍結乾燥させて水吸収性でかつ水難溶性の基剤を機械的に混合する方法を挙げている。例えば同公報の実施例1（b）では、インシュリンの塩酸水溶液に

カルボポール934（水吸収性でかつ水易溶性の基剤）を溶解させ、凍結乾燥し、その後結晶セルロース（水吸収性でかつ水難溶性の基剤）と混合し、90重量%以上の粒子の粒子径が75～149ミクロンの組成物を得て、これを上記実施例2において評価している。さらにまた、同公報には組成物の粒子径についても記載され、10ミクロンより小さな粒子は、投与時に鼻腔外への逸脱もしくは肺内への到達が懸念され、また250ミクロンを越えるものについては粘膜上での滞留性が悪く、よって組成物の90重量%粒子径が20～150ミクロンの範囲にあることが好ましいことを開示している。

【0007】なお、薬物の吸収性は、通常生体膜を透過して血中に移行した薬物の量の時間変化として評価されるが、より詳しくは血中濃度の最高値（最高血中濃度）とある値以上の血中濃度の継続時間（持続時間）の2面で評価されよう。そして一般的には最高血中濃度と持続時間のいずれも同時に大きいほうが治療効果と治療効率の両面から望ましいのはいうまでもないが、ペプチド・蛋白質性薬物のように本来吸収されにくい薬物については、血中濃度を可能な限り上昇させること、すなわち最高血中濃度が大きいこと、がまず必要であることを認識すべきである。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】ペプチド・蛋白質性薬物は一般的には高価である。また、吸収率が低いと血中濃度のバラツキが大きいことになり期待された治療効果が安定して得られないことが多い。従って、より吸収率の高いペプチド・蛋白質性薬物の経鼻投与方法の提供が求められている。特に、安全でかつ、より吸収率の高い経鼻投与方法の提供が強く求められている。特にまた、高い吸収率といっても、前述のようにより高い最高血中濃度を提供できる経鼻投与方法が求められている。このことは非ペプチド・蛋白質性薬物でも同様である。

【0009】ところで前述の鈴木らの方法（特公昭60-34925号公報）では、もともと良好な経鼻吸収性を示す薬物については、薬物の有効量を持続的に放出させることや、薬効を示す量を吸収させることが一応可能である。同公報によると、消炎ステロイド等とセルロースエーテル等の基剤とを併用することにより、その有効量を持続的に放出させ得たことが開示されている。具体的に、同公報の実施例5、6によれば、消炎ステロイドの1つであるトリアムシノロンアセトニドをヒドロキシプロピルセルロースまたはメチルセルロースと共に経鼻投与すると、対照水溶液と比べ治療効果の持続性が得られることが開示されている。しかしながら同公報の技術は、薬物と共に鼻腔内へ投与された基剤が鼻粘膜上でゲル化することにより薬物と共に鼻粘膜上に滞留し、薬物が基剤より徐々に放出され吸収されるという現象に基づいていると考えられ、そのため、薬物の吸収を促進させるという機能が十分に備わっておらず、先に示した水溶

性の高い薬物、脂溶性の高い薬物や、分子量の大きいペプチド・蛋白質性薬物においては、高い吸収率は認められず、これらの薬物を治療効果、治療効率の点から有効利用できる経鼻投与方法の開発が強く望まれている。

【0010】また鈴木らの方法（特公昭62-42888号公報）では同公報の実施例6で、カルシトニンを結晶セルロースと共に経鼻投与すると、対照となる経鼻液剤と比べて最高血中濃度と血中濃度の持続性に優れた製剤が得られている。しかしながらこの場合でも、ペプチド・蛋白質性薬物の経鼻吸収率（経鼻投与後の薬物の血中濃度・時間曲線下面積（AUC））は注射剤投与後のその10～20%を越えることはない。また、水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつ水易溶性の基剤との併用効果としては、水吸収性でかつ水難溶性の基剤単独に比べての徐放効果（徐放性ないし持続性）のみが挙げられ（同公報中の記載によれば”ポリペプチド類が徐々に吸収されるようになり”とある）、実施例も含めて徐放効果以外の効果については何ら示唆されていない。すなわち、同公報には、水吸収性でかつ水難溶性の基剤に水吸収性でかつ水易溶性の基剤を併用すると、水吸収性でかつ水難溶性の基剤単独に比較してペプチド・蛋白質性薬物の最高血中濃度が高くなることは全く記載されていない。さらに、そのように2種類の基剤を併用した場合に、非ペプチド・蛋白質性薬物の最高血中濃度が高くなることは全く記載されていない。またさらに、同公報は、結晶セルロースを初めとする多数の水吸収性でかつ水難溶性の基剤やヒドロキシプロピルセルロースを初めとする多数の水吸収性でかつ水易溶性を例示しているが、これらのうちの特定の種類の基剤の組み合わせがペプチド・蛋白質性薬物および非ペプチド・蛋白質性薬物について優れた最高血中濃度を示す経鼻投与製剤を提供できることについては全く記載していない。

【0011】すなわち本発明の目的は、薬物の吸収性に優れた経鼻投与組成物を提供することにある。また本発明の目的は、薬物の吸収性、なかでも最高血中濃度のより高い経鼻投与組成物を提供することにある。さらに本発明の目的は、水溶性の高い薬物、脂溶性の高い薬物や、分子量の大きいペプチド・蛋白質性薬物についてもその吸収性に優れた、なかでも最高血中濃度のより高い経鼻投与組成物を提供することにある。またさらに本発明の目的は、水溶性の高い薬物、脂溶性の高い薬物以外の薬物や、非ペプチド・蛋白質性薬物などのもともと良好な経鼻吸収性を示す薬物についてもその吸収性のより優れた、なかでも最高血中濃度のより高い経鼻投与組成物を提供することにある。

【0012】ところで、特公昭62-42888号公報では粉末状経鼻投与組成物の90重量%粒子径が20～150ミクロンの範囲にあることが好ましいとされている。しかしながら、この組成物の粒子の粒度分布をさらに細かく分類した場合に、鼻腔内での粒子の沈着分布が

どうなるか、あるいはこの分布を制御できるかについては未知であった。本発明者らはこの点について鋭意検討し、10～50ミクロンの粉末は鼻腔内の奥、咽頭部近くおよび、下鼻甲介後部に主に沈着分布し、50～100ミクロンの粉末は中鼻甲介を中心とした鼻腔中間部に沈着分布し、さらに100～350ミクロンの粉末は鼻腔内の前部、鼻前庭や上鼻甲介、中鼻甲介の前部に主に沈着分布することを見いだした。この100～350ミクロンのうち、150ミクロン以上の粒子は鼻への沈着性が悪いといわれていた粒子径であり、このような比較的大きな粒子径をもつ粉末が噴霧後鼻腔前部に分布したことは驚くべきことであった。また同時に、本発明者らは、鼻腔粘膜の繊毛運動についても鋭意検討し、鼻腔後部の粘膜の繊毛運動によるクリアランスは鼻腔前部に比べ比較的速いことを見出した。さらには、水吸収性でかつ水難溶性の基剤にある特定量の水吸収性でかつゲル形成性の基剤を組み合わせることにより、驚くべきことに最高血中濃度を特公昭62-42888号公報よりも一段と向上させることを見いだした。そこでこれらの知見に基づき、水吸収性でかつゲル形成性の基剤の90重量%以上の粒子の粒子径を10～100ミクロン、水吸収性でかつ水難溶性の基剤の90重量%以上の粒子の粒子径を10～350ミクロンと限定することにより、特公昭62-42888号公報では認められなかった最高血中濃度を著しく向上させるという発見に至った。

【0013】これは、2種の基剤の粒子径を変えたことにより、噴霧後の鼻腔内での分布が変わったことによるものであると推測される。この原因については、現在鋭意検討中であるが、先述の細かい粒子径の違いによる基剤の分布の違いがもたらしていることが予想される。すなわち、10～100ミクロンの水吸収性でかつゲル形成性の基剤は、中鼻甲介を中心とした鼻腔の中部から奥の部分に薬物とともに分布し、そこでゲル化することにより鼻腔全体に投与された組成物を滞留させ、一方10～350ミクロンの水吸収性でかつ水難溶性の基剤は、薬物とともに鼻腔の前部、特に鼻前庭や上鼻甲介前部から鼻腔の中部に分布され薬物の高い吸収をもたらし、結果として”薬物の最高血中濃度を増加させ、治療効果を高める”という効果が生じるものと考えられる。

【0014】このような知見に加え、本発明者らは、ある種の水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつゲル形成性の基剤を特定の組成で組み合わせ、さらにそれらの基剤の粒子径をそれぞれ特定の粒子径とすることによって、鼻粘膜から吸収された薬物の最高血中濃度が従来の経鼻投与組成物より著しく増加されること、すなわち薬物の吸収性が改善された粉末状経鼻投与組成物を提供できること、また従来鼻粘膜からの吸収性の低かった薬物の吸収性が改善された粉末状経鼻投与組成物を提供できることを見出した。しかも、特公昭62-42888号公報において同じ水吸収性でかつゲル形成性の基

剤として挙げられているポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸カリウム、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、アミロース、プルランなどの場合には、前記の水吸収性でかつ水難溶性の基剤と併用しても、そのような効果を全く示さないことは予想もできないことであった。また同様に同じ水吸収性でかつ水難溶性の基剤として挙げられているヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルデンプン、アミロース、アミロペクチン、ペクチン、カゼインナトリウム、アラビアガム、グルコマンナン、架橋ポリアクリル酸及びその塩、架橋ポリビニルアルコール、ポリヒドロキシエチルメタアクリレートなどの場合にも、前記の水吸収性でかつゲル形成性の基剤と併用しても、そのような効果を全く示さないことは予想もできないことであった。

【0015】さらに、そのような粉末状経鼻投与組成物ではペプチド・蛋白質性薬物のみならず同時に非ペプチド・蛋白質性薬物の最高血中濃度をも従来の技術よりも増大させることを見出した。またさらに、本発明者らは各薬物の最高血中濃度は、基剤中の水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量の和に対する水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量に依存して変化し、さらにその割合は薬物の分子量に依存すること、例えば薬物がペプチド・蛋白質性薬物である場合、その分子量によって好ましい基剤の配合比率が存在することを発見した。これらの発見に基づき、本発明者らは上記の従来技術の限界に対し鋭意研究し、従来の粉末状経鼻投与組成物に比べて著しく高い最高血中濃度を与える粉末状経鼻投与組成物が提供されることを見出し、本発明に到達したものである。

【0016】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、
ア. 薬物と、

イ. ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群から選ばれる1種以上の水吸収性でかつゲル形成性の基剤と、

ウ. 結晶セルロース、 α -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋デンプン、ゼラチン、カゼイン、トラガントガム、ポリビニルピロリドン、キチン、キトサンからなる群から選ばれる1種以上の水吸収性でかつ水難溶性の基剤とを含んでなる粉末状経鼻投与組成物であって、(1) 該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量が、該水吸収性でかつ水難溶性の基剤と該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量の和の約5～40重量%であり、(2) 該水吸収性でかつ水難溶性の基剤の90重量%以上の粒子の粒子径が10ミクロン～350ミクロンの範囲であり、(3) 該水吸収性でかつゲル形成性の基剤90重量%以上の粒子の粒子径が10ミクロン～100ミクロンの範囲である、粉末状経鼻投

与組成物である。

【0017】

【発明の実施の形態】本発明の薬物としては、例えば非ペプチド・蛋白質性薬物および分子量が30,000以内であるペプチド・蛋白質性薬物を挙げることができる。非ペプチド・蛋白質性薬物としては、幅広く非ペプチド・蛋白質性薬物に利用可能であり、例えば、消炎ステロイド薬、鎮痛消炎薬、鎮咳去痰薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、制吐薬、睡眠導入薬、ビタミン剤、性ステロイドホルモン薬、抗腫瘍薬、抗不整脈・高血圧薬、抗不安・向精神薬、抗潰瘍薬、強心薬、鎮痛薬、気管支拡張薬、肥満治療薬、血小板凝集抑制薬、糖尿病薬、筋弛緩薬、および抗リウマチ薬からなる群より選ばれる1種以上の非ペプチド・蛋白質性薬物を挙げることができる。

【0018】そのような非ペプチド・蛋白質性薬物として詳しくは、例えばヒドロコルチゾン、プレドニゾン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、ベクロメタゾン、フルチカゾン、モメタゾン、フルオコルチン、ブデソニド、サルブタモール、サルメテロールなどの消炎ステロイドまたは非ステロイド系消炎薬；アセトアミノフェン、フェナセチン、アスピリン、アミノピリン、スルピリン、フェニルブタゾン、メフェナム酸、フルフェナム酸、イブフェナック、イブプロフェン、アルクロフェナック、ジクロフェナック、インドメタシンなどの鎮痛消炎薬；クロモグリク酸ナトリウム、リン酸コデイン、塩酸イソプロテレノール等の鎮咳去痰薬；ジフェンヒドラミン、トリプロリジン、イソチベンジル、クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン薬；アンレキサノクス、アゼラスチン、オザクレル、トラニラスト、ケトチフェン等の抗アレルギー薬；オンダンセトロン、グラニセトロン、メトクロプラミド、シサプリド、ドンペリドン等の制吐薬；プロチゾラム等の催眠導入薬；シアノコバラミン、メコバラミン等のビタミン剤；エストラジオール、エストリオール、プロゲステロン、テストステロン等の性ステロイドホルモン薬；タモキシフェン、テガフル等の抗腫瘍薬；プロプラノロール、アテノロール、ニカルジピン等の抗不整脈・高血圧薬；ジアゼパム、ニトラゼパム等の抗不安・向精神薬；シメチジン、ラニチジン等の抗潰瘍薬；ドパミン等の強心薬；ブプレノルフィン等の鎮痛薬；オキシトロピウム、オザクレル等の気管支拡張薬；マジンドール等の肥満治療薬；ベラプロスト、カルバシクリン等の血小板凝集抑制薬；アカルボース、ソルビニール等の糖尿病薬；ピナベルウム、イナペリゾン等の筋弛緩薬；アクタリット、プラトニン等の抗リウマチ薬等が挙げられる。

【0019】また本発明のペプチド・蛋白質性薬物としては、その分子量が30,000以内であるものが好ましく、そのような分子量30,000以内のペプチド・蛋白質性薬物としては、例えば黄体形成ホルモン放出ホ

ルモン類、成長ホルモン放出因子類、ソマトスタチン誘導体類、バソプレッシン類、オキシトシン類、ヒルジン誘導体類、エンケファリン類、副腎皮質刺激ホルモン誘導体類、ブラジキニン誘導体類、カルシトニン類、インシュリン類、グルカゴン誘導体類、成長ホルモン類、成長ホルモン放出ホルモン類、黄体形成ホルモン類、インシュリン様成長因子類、カルシトニン遺伝子関連ペプチド類、心房性ナトリウム利尿ペプチド誘導体類、インターフェロン類、エリスロポエチン、顆粒球コロニー形成刺激因子、マクロファージ形成刺激因子、副甲状腺ホルモン類、副甲状腺ホルモン放出ホルモン、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、およびアンギオテンシン類等からなる群から選ばれる1種以上のペプチド・蛋白質性薬物が挙げられる。

【0020】本発明では水吸収性でかつゲル形成性の基剤として、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群から選ばれる1種以上の水吸収性でかつゲル形成性の基剤を用いる。これらのなかでも本発明の水吸収性でかつゲル形成性の基剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群から選ばれる1種以上の水吸収性でかつゲル形成性の基剤が好ましく、なかでも特にヒドロキシプロピルセルロースを好ましいものとしてあげることができる。また更に、本発明では水吸収性でかつゲル形成性の基剤として使用されるヒドロキシプロピルセルロースは、その2%水溶液の粘度が150~4,000cpsであるのが好ましい。ヒドロキシプロピルセルロースにはこれより低粘度のものもあるが、150cpsよりも低粘度のものを使用した場合には、本発明の最高血中濃度の上昇効果が必ずしも十分でないことがある。

【0021】本発明では水吸収性でかつ水難溶性の基剤として、結晶セルロース、 α -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋デンプン、ゼラチン、カゼイン、トラガントガム、ポリビニルピロリドン、キチン、キトサンからなる群から選ばれる1種以上の水吸収性でかつ水難溶性の基剤を用いる。これらのなかでも本発明の水吸収性でかつ水難溶性の基剤としては、結晶セルロース、 α -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋デンプン、ゼラチン、カゼイン、トラガントガム、ポリビニルピロリドン、キチン、およびキトサンからなる群から選ばれる1種以上の水吸収性でかつ水難溶性の基剤が好ましく、なかでも特に結晶セルロースを好ましいものとしてあげることができる。水吸収性でかつゲル形成性の基剤と水吸収性でかつ水難溶性の基剤の好ましい組み合わせとては、上記のようなそれぞれの好適例同志の組み合わせが

挙げられ、特に好ましい組み合わせとしては水吸収性でかつゲル形成性の基剤としてのヒドロキシプロピルセルロースと水吸収性でかつ水難溶性の基剤としての結晶セルロースを挙げることができる。

【0022】本発明で使用される水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量は、水吸収性でかつ水難溶性の基剤と該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の和の約5～40重量%であり、好ましくは30～40重量%である。かかる水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量は本発明の薬物の種類にも依存し、本発明の薬物が非ペプチド・蛋白質性薬物の場合には上記のように5～40重量%であり、なかでも30～40重量%である場合には最高血中濃度の上昇効果が顕著であり好ましい。また本発明の薬物がペプチド・蛋白質性薬物の場合に、さらに分子量に依存して細分され、その分子量が500～1,500の場合には水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量が5～30重量%である場合に最高血中濃度の上昇効果が顕著であり好ましく、特に好ましくは20～30重量%である。また、ペプチド・蛋白質性薬物の分子量が1,500～30,000の場合には水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量が5～20重量%である場合に最高血中濃度の上昇効果が顕著であり好ましく、特に好ましくは10～20重量%である。そのような場合の分子量が500～1,500のペプチド・蛋白質性薬物としては、バソプレッシン類、黄体形成ホルモン放出ホルモン類、成長ホルモン放出因子類、ソマトスタチン誘導体類、オキシトシン類、ヒルジン誘導体類、エンケファリン類、副腎皮質刺激ホルモン誘導体類、ブラジキニン誘導体類からなる群から選ばれる1種以上のペプチド・蛋白質性薬物を挙げることができ、また分子量1,500～30,000のペプチド・蛋白質性薬物としては、カルシトニン類、インシュリン類、グルカゴン誘導体類、成長ホルモン類、成長ホルモン放出ホルモン類、黄体形成ホルモン類、インシュリン様成長因子類、カルシトニン遺伝子関連ペプチド類、心房性ナトリウム利尿ペプチド誘導体類、インターフェロン類、エリスロポエチン、顆粒球コロニー形成刺激因子、マクロファージ形成刺激因子、副甲状腺ホルモン類、副甲状腺ホルモン放出ホルモン、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、およびアンギオテンシン類からなる群から選ばれる1種以上のペプチド・蛋白質性薬物を挙げることができる。

【0023】また、本発明の組成物の粒子径は、水吸収性でかつ水難溶性の基剤の90重量%以上の粒子の粒子径は10～350ミクロンであり、かつ水吸収性でかつゲル形成性の基剤の90重量%以上の粒子の粒子径は10～100ミクロンである。なかでも、水吸収性でかつ水難溶性の基剤の90重量%以上の粒子の粒子径を10～250ミクロン、かつ水吸収性でかつゲル形成性の基剤の90重量%以上の粒子の粒子径は10～100ミクロンとした場合、および水吸収性でかつ水難溶性の基剤

の90重量%以上の粒子の粒子径を10～250ミクロン、かつ水吸収性でかつゲル形成性の基剤の90重量%以上の粒子の粒子径は10～50ミクロンとした場合には、さらなる最高血中濃度の増加を得ることができるので好ましい。すなわち、本発明の組成物の特に好ましい粒子径は、水吸収性でかつ水難溶性の基剤の90重量%以上の粒子の粒子径は10～250ミクロンであり、かつ水吸収性でかつゲル形成性の基剤の90重量%以上の粒子の粒子径は10～50ミクロンである。

【0024】本発明の組成物を製造するには以下の方法によるのが望ましい。すなわち

1. その90重量%以上の粒子の粒子径が10～350ミクロンの範囲にある水吸収性でかつ水難溶性の基剤に薬物を機械的に混合させた後、その90重量%以上の粒子の粒子径が10～100ミクロンの範囲にある水吸収性でかつゲル形成性の基剤を機械的に混合する方法、
2. 水吸収性でかつ水難溶性の基剤に薬物を凍結乾燥により付着させた後、その90重量%以上の粒子の粒子径が10～350ミクロンとなるように粉碎、篩過し、その後その90重量%以上の粒子の粒子径が10～100ミクロンの範囲にある水吸収性でかつゲル形成性の基剤を機械的に混合する方法、もしくは

3. その90重量%以上の粒子の粒子径が10～350ミクロンの範囲にある水吸収性でかつ水難溶性の基剤、その90重量%以上の粒子の粒子径が10～100ミクロンの範囲にある水吸収性でかつゲル形成性の基剤および薬物を同時に機械的に混合する方法

である。なお本発明の組成物を製造する際、薬物を水吸収性でかつ水難溶性の基剤と凍結乾燥させる製法以外の場合薬物もあらかじめ、その90重量%以上の粒子の粒子径を10～350ミクロンとしておくことが望ましい。

【0025】なお本発明で使用される薬物の量は有効治療量であり、それぞれの薬物により固有である。通常それぞれの薬物が注射投与に用いられている量の同量から20倍量、より好ましくは同量から10倍量である。また本発明の組成物の薬物と、基剤（水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつゲル形成性の基剤の和）の量比は、鼻腔に適用できる粉の量に限界があるため、薬物の治療必要量に依存してくるので一概に限定できないが、薬物1重量に対し、同量以上が好ましく、特に好ましくは薬物1重量に対し5重量以上、さらに好ましくは10重量以上である。

【0026】また、本発明の組成物には、製剤としての物性、外観、あるいは臭い等を改良するため、必要に応じて公知の滑沢剤、結合剤、希釈剤、着色剤、保存剤、防腐剤、矯臭剤等を添加してもよい。滑沢剤としては、例えばタルク、ステアリン酸およびその塩、ワックス等が、結合剤としては、例えばデンプン、デキストリン等が、希釈剤としては、例えばデンプン、乳糖等が、着色

剤としては、例えば赤色2号等が、保存剤としては、アスコルビン酸等が、防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類等が、矯臭剤としては、例えばメントール等が挙げられる。また、本発明の組成物は製剤として投与されるために適当な投与形態とされる。そのような形態としては、本発明を投与単位ごとに充填したカプセル剤があり、これを適当な投与器により鼻腔内に噴霧する。また、本発明の組成物を投与単位ごともしくは複数の単位量適当な容器に収納し、投与操作時に投与単位を投与もしくは分割投与してもよい。

【0027】かくして本発明により、水溶性の高い薬物、脂溶性の高い薬物や、分子量の大きいペプチド・蛋白質性薬物についても、鼻腔からの吸収性に優れ、最高血中濃度が従来の経鼻投与組成物よりも著しく増加された、新規な粉末状経鼻投与組成物を提供するものである。これにより、高価なペプチド・蛋白質性薬物だけでなく非ペプチド・蛋白質性薬物についても、従来と同様の使用量でもより著しく高い最高血中濃度を得ることが可能となり、薬物の使用量を低減することができるだけでなく、血中濃度のバラツキを小さくして、所望の治療効果を安定して得られることが予想される。さらに本発明は、より高い最高血中濃度を与えるだけでなく、従来の粉末状経鼻投与組成物と同様に薬物の吸収性（血中濃度の持続性）にも優れ、刺激性のある吸収促進剤などを特に用いる必要がなく安全で、所望の治療効果を安定し*

*で得られることが予想される。本発明により、薬物の経鼻投与により従来に比べ高い最高血中濃度が達成できることは、非注射型の薬物の投与による薬物療法にとっても極めて高い意義があるものといえよう。

【0028】

【実施例】以下に、実施例、対照例を挙げて本発明を詳述するが、これらは本発明を何ら限定するものではない。

【0029】【実施例1～4】実施例1～4および対照例1～5として、消炎ステロイドの一つであるプロピオン酸ベクロメタゾン（SICOR社製）10mgに、表1に記載した各種の基剤をそれぞれ150mgずつ混合し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム0.16mgを加え、粉末組成物を調整した。このとき、微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101）は、その90重量%以上の粒子の粒子径を100～250ミクロンとしたもの、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H）は、その90重量%以上の粒子の粒子径を10～100ミクロンとしたものをそれぞれ使用した。なお、表1においては微結晶セルロースを結晶性セルロースとして記載しているが“結晶セルロース”と同義である（以下、同様）。

【0030】

【表1】

	結晶性セルロース（重量比）	ヒドロキシプロピルセルロース（重量比）
実施例1	95	5
実施例2	80	20
実施例3	70	30
実施例4	60	40
対照例1	100	0
対照例2	50	50
対照例3	40	60
対照例4	20	80
対照例5	0	100

【0031】これらの組成物を（実施例1～4、対照例1～5）を白色在来種雄性家兎（体重2.5～3.0kg）の鼻腔内に粉末投与器（帝人社製：パプライザー）にて組成物の投与量が、2mg/kgとなるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中のプロピオン酸ベクロメタゾンをRIA法により測定した。結果を表2に示す。基剤全体中にしめるヒドロキシプロピルセ

ルロースの割合が5～40重量%の場合に、0%（対照例1）よりも高い最高血中濃度を示し、さらに30～40%の場合（実施例3、4）により高い最高血中濃度を示し、本発明の組成物は、著しく吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。

【0032】

【表2】

	血中濃度 (pg/ml)				
	15分	30分	45分	60分	90分
実施例1	100	140	120	90	40
実施例2	100	160	140	100	50
実施例3	105	160	180	120	60
実施例4	105	160	200	140	80
対照例1	95	130	100	60	20
対照例2	80	100	120	80	40
対照例3	70	90	90	70	40
対照例4	35	40	30	15	10
対照例5	20	25	25	20	15

【0033】 [実施例5～8] 実施例5～8および対照例6～10として、制吐薬の一つであるメトクロプラミド (SIGMA社製) 100mgに、表3に記載した各種の基剤をそれぞれ200mgずつ混合し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム0.30mgを加え、粉末組成物を調整した。このとき、微結晶セルロース (旭化成社製: Avicel PH101) は、その90重量*

*%以上の粒子の粒子径を50～350ミクロンとしたもの、ヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達社製: HPC-H) は、その90重量%以上の粒子の粒子径を10～100ミクロンとしたものをそれぞれ使用した。

【0034】

【表3】

	結晶性セルロース (重量比)	ヒドロキシプロピルセルロース (重量比)
実施例5	95	5
実施例6	80	20
実施例7	70	30
実施例8	60	40
対照例6	100	0
対照例7	50	50
対照例8	40	60
対照例9	20	80
対照例10	0	100

【0035】 これらの組成物を (実施例5～8、対照例6～10) を白色在来種雄性家兎 (体重2.5～3.0kg) の鼻腔内に粉末投与器 (帝人社製: パブライザー) にて組成物の投与量が、3mg/kgとなるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中のメトクロプラミドをHPLC法により測定した。結果を表4に示す。基剤全体中にしめるヒドロキシプロピルセル

ロースの割合が5～40重量%の場合に、0% (対照例5) よりも高い最高血中濃度を示し、さらに30～40%の場合 (実施例7、8) により高い最高血中濃度を示し、本発明の組成物は、著しく吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。

【0036】

【表4】

	血中濃度 (ng/ml)				
	30分	60分	90分	120	240
実施例5	15	35	40	30	20
実施例6	20	40	50	35	25
実施例7	30	60	80	70	50
実施例8	30	60	75	60	45
対照例6	15	30	35	20	10
対照例7	10	20	20	15	5
対照例8	10	15	15	15	5
対照例9	5	10	15	10	10
対照例10	5	5	10	5	0

【0037】 [実施例9～11] 実施例9～11および対照例11～15として、黄体形成ホルモンの一つである酢酸リユープロライド (Bachem社製) 10mgに、表5に記載した各種の基剤をそれぞれ200mgずつ混合し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム0.21mgを加え、粉末組成物を調整した。このとき、酢酸リユープロライドは凍結乾燥品を乳鉢で粉碎し、その90重量%以上の粒子の粒径を10～150ミクロンと*

*したもの、微結晶セルロース (旭化成社製: Avicel PH101) は、その90重量%以上の粒子の粒子径を50～350ミクロンとしたものを、ヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達社製: HPC-H) は、その90重量%以上の粒子の粒子径を10～100ミクロンとしたものをそれぞれ使用した。

【0038】

【表5】

	結晶性セルロース (重量比)	ヒドロキシプロピルセルロース (重量比)
実施例9	95	5
実施例10	80	20
実施例11	70	30
対照例11	100	0
対照例12	60	40
対照例13	50	50
対照例14	25	75
対照例15	0	100

【0039】 これらの組成物を (実施例9～11、対照例11～15) を白色在来種雄性家兎 (体重2.5～3.0kg) の鼻腔内に粉末投与器 (帝人社製: パプライザー) にて組成物の投与量が、2.5mg/kgとなるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中の酢酸リユープロライドをRIA法により測定した。また対照例16として、酢酸リユープロライドの水溶液を同時に投与した。結果を表6に示す。基剤全体中にし 40

めるヒドロキシプロピルセルロースの割合が5～30重量%の場合に、0% (対照例11) よりも高い最高血中濃度を示し、さらに20～30%の場合 (実施例10、11) により高い最高血中濃度を示し、実施例の組成物は、著しく吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。

【0040】

【表6】

	血中濃度 (ng/ml)						
	15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分
実施例9	70	100	110	95	70	60	45
実施例10	80	130	140	120	85	70	60
実施例11	85	135	145	130	105	95	80
対照例11	35	40	50	40	40	20	10
対照例12	40	50	50	45	40	30	25
対照例13	40	45	50	50	45	40	30
対照例14	35	45	45	50	45	40	30
対照例15	15	20	20	20	20	15	10
対照例16	0	5	10	5	0	0	0

【0041】 [実施例12～14] 実施例12～14および対照例17～22として、カルシトニン類の一つであるサケカルシトニン（Bachem社製）0.10mgに、表7に記載した各種の基剤をそれぞれ150mgずつ混合し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム0.16mgを加え、粉末組成物を調整した。このとき、サケカルシトニンは凍結乾燥品を乳鉢で粉碎し、その90重量%以上の粒子の粒径を10～150ミクロン*

＊としたものを、微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101）は、その90重量%以上の粒子の粒径を50～350ミクロンとしたものを、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H）は、その90重量%以上の粒子の粒径を10～100ミクロンとしたものをそれぞれ使用した。

【0042】

【表7】

	結晶性セルロース（重量比）	ヒドロキシプロピルセルロース（重量比）
実施例12	95	5
実施例13	90	10
実施例14	80	20
対照例17	100	0
対照例18	70	30
対照例19	60	40
対照例20	50	50
対照例21	25	75
対照例22	0	100

【0043】 これらの組成物を（実施例12～14、対照例17～22）を白色在来種雄性家兎（体重2.5～3.0kg）の鼻腔内に粉末投与器（帝人社製：パプライザー）にて組成物の投与量が、0.6mg/kgとなるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中のサケカルシトニンをRIA法により測定した。また対照例23として、サケカルシトニンの水溶液を同時に投与した。結果を表8に示す。基剤全体中にしめるヒド

ロキシプロピルセルロースの割合が5～20重量%の場合に、0%（対照例17）よりも高い最高血中濃度を示し、さらに10～20%の場合（実施例13、14）により高い最高血中濃度を示し、実施例の組成物は、著しく吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。

【0044】

【表8】

	血中濃度 (pg/ml)						
	15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分
実施例12	25	50	45	35	25	15	5
実施例13	30	80	70	50	40	20	10
実施例14	30	70	75	65	55	35	20
対照例17	5	25	40	20	10	0	0
対照例18	5	20	15	15	5	5	0
対照例19	5	15	15	15	10	5	5
対照例20	0	10	15	15	15	10	5
対照例21	0	5	10	10	5	5	0
対照例22	0	5	5	5	0	0	0
対照例23	0	5	5	0	0	0	0

【0045】 [実施例15～17] 実施例15～17および対照例24～30として、成長ホルモン類の一つであるヒト成長ホルモン (Bachem社製) 10mgに、表9に記載した各種の基剤をそれぞれ240mgずつ混合し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム0.25mgを加え、粉末組成物を調整した。このとき、ヒト成長ホルモンは凍結乾燥品を乳鉢で粉碎し、その90重量%以上の粒子の粒径を10～150ミクロンとした*

*ものを、微結晶セルロース (旭化成社製: Avicel PH101) は、その90重量%以上の粒子の粒子径を50～350ミクロンとしたものを、ヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達社製: HPC-H) は、その90重量%以上の粒子の粒子径を10～100ミクロンとしたものをそれぞれ使用した。

【0046】

【表9】

	結晶性セルロース (重量比)	ヒドロキシプロピルセルロース (重量比)
実施例15	95	5
実施例16	90	10
実施例17	80	20
対照例24	100	0
対照例25	70	30
対照例26	60	40
対照例27	50	50
対照例28	25	75
対照例29	0	100

【0047】 これらの組成物を (実施例15～17、対照例23～29) を白色在来種雄性家兔 (体重2.5～3.0kg) の鼻腔内に粉末投与器 (帝人社製: パプライザー) にて組成物の投与量が、2.5mg/kgとなるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中のヒト成長ホルモンをRIA法により測定した。また対照例30として、ヒト成長ホルモンの水溶液を同時に投与した。結果を表10に示す。基剤全体中にしめるヒ

ドロキシプロピルセルロースの割合が5～20重量%の場合に、0% (対照例24) よりも高い最高血中濃度を示し、さらに10～20%の場合 (実施例16、17) により高い最高血中濃度を示し、実施例の組成物は、著しく吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。

【0048】

【表10】

	血中濃度 (ng/ml)						
	15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分
実施例15	15	35	25	20	15	10	5
実施例16	25	70	55	35	20	10	5
実施例17	25	60	75	55	35	25	15
対照例24	10	20	15	10	5	0	0
対照例25	5	15	15	10	5	5	0
対照例26	5	10	15	15	10	5	5
対照例27	0	5	10	10	5	5	0
対照例28	0	5	5	10	5	0	0
対照例29	0	5	5	0	0	0	0
対照例30	0	5	0	0	0	0	0

【0049】 [実施例18～26] 下記表11に記載した2種の基剤を用いて、主薬として酢酸リユープロライド (Bachem社製) を含有した、水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつゲル形成性の基剤の重量比が80:20の組成物を調製し、実施例10と同様の条件で、家兎に投与した。また、対照例31～39とし

* 11記載の水吸収性でかつ水難溶性の基剤の90重量%以上の粒子の粒子径は50～350ミクロンと、水吸収性でかつゲル形成性の基剤の90重量%以上の粒子の粒子径は10～100ミクロンとしたものをそれぞれ用いた。

【0050】

【表11】

	水吸収性でかつ水難溶性基剤	水吸収性でかつゲル形成性基剤
実施例18	α-セルロース	ヒドロキシプロピルセルロース
実施例19	架橋CMCNa	同上
実施例20	架橋デンプン	同上
実施例21	ゼラチン	同上
実施例22	カゼイン	同上
実施例23	トラガントガム	同上
実施例24	ポリビニルピロリドン	同上
実施例25	キチン	同上
実施例26	キトサン	同上
対照例31	ヒドロキシプロピルデンプン	同上
対照例32	カルボキシメチルデンプン	同上
対照例33	アミロース	同上
対照例34	アミロペクチン	同上
対照例35	ペンタン	同上
対照例36	カゼインナトリウム	同上
対照例37	アラビアガム	同上
対照例38	グルコマンナン	同上
対照例39	架橋ポリアクリル酸Na	同上

【0051】 得られた最高血中濃度並びにその時間を表12に示す。実施例18～26が、著しく高い最高血中濃度を与えるのに対し、対照例31～39は吸収するものの実施例と比較し、最高血中濃度が低いことがわか

る。

【0052】

【表12】

	最高血中濃度 (pg/ml)	その時間 (min)
実施例18	1 2 0	4 5
実施例19	1 2 5	4 5
実施例20	1 0 0	3 0
実施例21	1 2 0	4 5
実施例22	1 1 0	4 0
実施例23	1 0 5	3 0
実施例24	9 0	3 0
実施例25	1 1 5	4 5
実施例26	1 2 5	4 5
対照例31	6 5	3 0
対照例32	5 0	3 0
対照例33	6 0	3 0
対照例34	5 5	3 0
対照例35	5 5	3 0
対照例36	7 0	3 0
対照例37	6 0	3 0
対照例38	5 5	3 0
対照例39	6 0	3 0

【0053】 [実施例27～30] 下記表13に記載した2種の基剤を用いて、主薬として酢酸リユープロライド (Bachem社製) を含有した、水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつゲル形成性の基剤の重量比が80:20の組成物を調製し、実施例10と同様の条件で、家兎に投与した。また、対照例40～45として同13表に示した基剤を用いて実施例27～30同様に組成物を調製し、家兎への投与を行った。ここで、表*30

*13記載の水吸収性でかつ水難溶性の基剤の90重量%以上の粒子の粒子径は50～350ミクロンと、水吸収性でかつゲル形成性の基剤の90重量%以上の粒子の粒子径は10～100ミクロンとしたものをそれぞれ用いた。

【0054】

【表13】

	水吸収性でかつ水難溶性基剤	水吸収性でかつゲル形成性基剤
実施例27	結晶性セルロース	ヒト'ロキシア'ロビ'ルメチルセルロース
実施例28	同上	メチルセルロース
実施例29	同上	ヒドロキシエチルセルロース
実施例30	同上	カルボキシメチルセルロースナトリウム
対照例40	同上	ポリアクリル酸ナトリウム
対照例41	同上	ポリアクリル酸カリウム
対照例42	同上	ポリエチレングリコール
対照例43	同上	ポリビニルピロリドン
対照例44	同上	アミロース
対照例45	同上	プルラン

【0055】 得られた最高血中濃度並びにその時間を表14に示す。実施例27～30が、著しく高い最高血中濃度を与えるのに対し、対照例40～45は吸収するものの実施例と比較し、最高血中濃度が低いことがわか

る。

【0056】

【表14】

	最高血中濃度 (pg/ml)	その時間 (min)
実施例 27	1 2 0	4 5
実施例 28	1 1 5	4 5
実施例 29	9 5	3 0
実施例 30	1 2 5	4 5
対照例 40	7 0	3 0
対照例 41	6 5	3 0
対照例 42	5 0	3 0
対照例 43	5 5	3 0
対照例 44	5 5	3 0
対照例 45	6 0	3 0

【0057】 【実施例31～58】 下記の表15に記載の各種の薬物についてヒドロキシプロピルセルロースの重量とヒドロキシプロピルセルロースと微結晶セルロースとの重量の和にしめる割合を5、10、20、30、40、50重量%とした基剤を用いた粉末状組成物を調

製し、先の実施例と同様に家兎に投与してその血中濃度を放射能により測定した。

【0058】

【表15】

	薬物の種類
実施例31	^3H -Sumatriptan
実施例32	4- ^{14}C -Testosterone
実施例33	N-methyl- ^3H -Tamoxifen
実施例34	N-methyl- ^3H -Scopolamine
実施例35	4- ^3H -Propranolol HCl
実施例36	1, 2, 6, 7- ^3H -Progesterone
実施例37	6, 7- ^3H -Estradiol
実施例38	O-methyl- ^3H -Melatonin
実施例39	^3H -Imipramine
実施例40	7, 8- ^3H -Dopamine
実施例41	2- ^{14}C -Diazepam
実施例42	1, 2, 4- ^3H -Dexamethasone
実施例43	N-methyl- ^3H -Cimetidine
実施例44	3, 5, - ^3H -Enkephalin (MW=556)
実施例45	3- ^{125}I -ACTH ₁₋₉ (MW=1068)
実施例46	2, 8- ^{125}I -Vasopressin (MW=1208)
実施例47	^{125}I -Hirudinase-as (MW=1412)
実施例48	^{125}I -Sandostatin (MW=900)
実施例49	2- ^{125}I -Oxytocin (MW=1131)
実施例50	8- ^{125}I -Bradykinin (MW=1200)
実施例51	^{126}I -Insulin (MW=6000)
実施例52	^{125}I -Glucagon (MW=3606)
実施例53	^{125}I -h Growth Hormone (MW=21500)
実施例54	^{126}I -h Growth Hormone Releasing Factor (MW=5040)
実施例55	^{125}I -h Atrial Natriuretic Peptide 1-28 (MW=2724)
実施例56	1- ^{125}I -h Parathyroid Hormone 1-34 (MW=4194)
実施例57	^{125}I -rh Interleukin-2 (MW=15000)
実施例58	^{125}I -rh Interferon gamma (MW=17200)

【0059】同様に各種の薬物の微結晶セルロースのみからなる粉末状組成物を調製し、家兎へ投与した。ここで微結晶性セルロースはその90重量%以上の粒子の粒子径が50～350ミクロンのものを、ヒドロキシプロピルセルロースはその90重量%以上の粒子の粒子径が10～100ミクロンのものをそれぞれ使用した。微結晶セルロース単独時の最高血中濃度を1.0としたときのそれぞれの最高血中濃度の相対値を表16に示した。これより、非ペプチド・蛋白質性薬物の場合は、ヒドロキシプロピルセルロースが5～40重量%のときに最高血中濃度の増加が著しく、特に30～40重量%のときに最高血中濃度の増加はさらに著しい、また分子量が5

00から1,500のペプチド・蛋白質性薬物の場合は、ヒドロキシプロピルセルロースが5～30重量%のときに最高血中濃度の増加が著しく、特に20～30重量%のときに最高血中濃度の増加はさらに著しい、また分子量が1,500から30,000のペプチド・蛋白質性薬物の場合は、ヒドロキシプロピルセルロースが5～20重量%のときに最高血中濃度の増加が著しく、特に10～20重量%のときに最高血中濃度の増加はさらに著しいことがわかる。

【0060】

【表16】

	H P C 比率 (%)					
	5	1 0	2 0	3 0	4 0	5 0
実施例 31	2. 0	2. 5	2. 5	3. 0	3. 5	1. 5
実施例 32	2. 3	2. 5	2. 7	3. 5	3. 1	1. 8
実施例 33	2. 0	2. 2	2. 6	3. 2	3. 0	1. 6
実施例 34	2. 2	2. 6	3. 0	3. 2	3. 1	1. 4
実施例 35	2. 0	2. 4	2. 6	3. 6	3. 0	1. 5
実施例 36	2. 0	2. 4	2. 8	3. 8	3. 2	1. 8
実施例 37	2. 4	2. 8	3. 1	4. 0	3. 5	1. 3
実施例 38	2. 0	2. 2	2. 2	2. 8	3. 0	1. 2
実施例 39	2. 6	2. 6	2. 9	3. 2	2. 8	0. 9
実施例 40	2. 1	2. 5	2. 7	3. 0	3. 0	1. 8
実施例 41	2. 2	2. 4	2. 8	3. 5	3. 0	1. 6
実施例 42	2. 5	3. 0	3. 2	5. 0	4. 2	0. 6
実施例 43	2. 2	2. 4	2. 8	3. 0	3. 0	1. 8
実施例 44	2. 0	2. 1	2. 2	2. 5	1. 4	0. 4
実施例 45	2. 0	2. 2	2. 4	2. 6	1. 8	1. 1
実施例 46	2. 2	2. 6	3. 0	2. 5	1. 6	0. 8
実施例 47	2. 1	2. 2	2. 5	2. 5	1. 2	0. 4
実施例 48	2. 4	2. 4	2. 8	2. 6	1. 3	0. 4
実施例 49	2. 2	2. 2	2. 6	3. 0	1. 8	1. 0
実施例 50	2. 0	2. 1	2. 8	2. 8	2. 2	1. 2
実施例 51	1. 8	2. 0	1. 2	0. 8	0. 4	0. 1
実施例 52	2. 6	2. 8	2. 1	1. 4	0. 6	0. 2
実施例 53	2. 8	2. 2	1. 8	1. 2	0. 4	0. 1
実施例 54	2. 2	2. 6	2. 0	1. 2	0. 4	0. 4
実施例 55	3. 6	4. 0	2. 4	1. 8	1. 2	0. 8
実施例 56	4. 0	2. 8	2. 0	1. 4	1. 2	0. 6
実施例 57	3. 0	2. 2	1. 8	0. 4	0. 2	0. 1
実施例 58	2. 8	2. 0	1. 8	0. 6	0. 2	0. 1

【0061】 実施例59～61および対照例46～49（対照例48は欠番）として、性ステロイドホルモンの一つであるジプロピオン酸エストラジオール（和光純薬工業（株）社製）10mgに、表17に記載した粒度にあらかじめ調製した結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101）およびヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H）をそれぞれ140mg、および60mgずつ混合

し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム0.21mgを加え、粉末組成物を調整した。また対照例50～52として同表に示した粒度の結晶セルロース200mgとジプロピオン酸エストラジオール10mgを混合し組成物を調製した。

【0062】

【表17】

各基剤の90重量%以上がしめる粒度の範囲

	結晶性セルロース	ヒドロキシプロピルセルロース
実施例59	50～350	10～100
実施例60	100～250	10～100
実施例61	100～250	20～50
対照例46	20～150	20～150
対照例47	100～350	20～150
対照例49	20～50	100～250
対照例50	10～50	
対照例51	150～250	
対照例52	20～150	

【0063】これらの組成物を（実施例59～61、対照例46～52）を白色在来種雄性家兎（体重2.5～3.0kg）の鼻腔内に粉末投与器（帝人社製：パプライザー）にて組成物の投与量が、2mg/kgとなるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中のジプロピオン酸エストラジオールをRIA法により測定した。結果を表18に示す。水吸収性でかつ水難溶性の基剤である結晶セルロースの粒度が、その90%重量が50～350ミクロンにあり、水吸収性でかつゲル形成性の基剤であるヒドロキシプロピルセルロースの粒度が、その90%重量が10～100ミクロンの場合（実施例59）に、他（対照例46～52）よりも高い最高血中濃度を示し、さらに水吸収性でかつ水難溶性の基剤である結晶セルロースの粒度が、その90%重量が10*

*0～250ミクロンにあり、水吸収性でかつゲル形成性の基剤であるヒドロキシプロピルセルロースの粒度が、その90%重量が10～100ミクロンの場合（実施例60）および水吸収性でかつ水難溶性の基剤である結晶セルロースの粒度が、その90%重量が100～250ミクロンにあり、水吸収性でかつゲル形成性の基剤であるヒドロキシプロピルセルロースの粒度が、その90%重量が20～50ミクロンの場合（実施例61）さらに著しい最高血中濃度を示し、この組成物は、著しく吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。

【0064】

【表18】

	血中濃度 (ng/ml)						
	15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分
実施例59	15	55	65	50	35	20	15
実施例60	15	65	75	60	45	20	15
実施例61	25	60	75	55	40	25	15
対照例46	5	25	30	30	25	10	5
対照例47	10	20	30	30	25	15	5
対照例49	0	10	10	5	5	0	0
対照例50	5	15	25	15	10	5	0
対照例51	5	15	10	5	5	0	0
対照例52	5	25	35	20	15	5	0

【0065】【実施例62～64】実施例62～64および対照例53～56（対照例55は欠番）として、カルシトニン類の一つであるサケカルシトニン（Bachem社製）0.10mgに、表19に記載した粒度にあらかじめ調製した結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101）およびヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H）をそれぞれ120m 50

g、および30mgずつ混合し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム0.16mgを加え、粉末組成物を調整した。また対照例57～59として同表に示した粒度の結晶セルロース150mgとサケカルシトニン0.10mgを混合し組成物を調製した。

【0066】

【表19】

各基剤の90重量%以上がしめる粒度の範囲

	結晶性セルロース	ヒドロキシプロピルセルロース
実施例62	50～350	10～100
実施例63	100～250	10～100
実施例64	100～250	20～50
対照例53	20～150	20～150
対照例54	100～350	20～150
対照例56	20～50	100～250
対照例57	10～50	
対照例58	150～250	
対照例59	20～150	

【0067】これらの組成物を（実施例62～64、対照例53～59）を白色在来種雄性家兎（体重2.5～3.0kg）の鼻腔内に粉末投与器（帝人社製：パプライザー）にて組成物の投与量が、0.6mg/kgとなるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中のサケカルシトニンをRIA法により測定した。結果を表20に示す。結晶セルロースが、その90重量%以上の粒子の粒子径が10～100ミクロンにあり、ヒドロキシプロピルセルロースが、その90重量%以上の粒子の粒子径が50～350ミクロンの場合（実施例62）に、他（対照例53～59）よりも高い最高血中濃度を示し、さらに結晶セルロースが、その90重量%以上の粒子の粒子径が100～250ミクロンにあり、ヒドロキシプロピルセルロースが、その90重量%以上の粒子の粒子径が10～100ミクロンの場合（実施例63）、および結晶セルロースが、その90重量%以上の粒子の粒子径が100～250ミクロンにあり、ヒド*

*ロキシプロピルセルロースが、その90重量%以上の粒子の粒子径が20～50ミクロンの場合（実施例64）、さらに著しい最高血中濃度を示し、実施例の組成物は、著しく吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。

20 【0068】また結晶セルロース及びヒドロキシプロピルセルロースの90重量%以上の粒子の粒子径が20～150ミクロンの場合（対照例53）、結晶セルロース単独の場合（対照例59）に比べ最高血中濃度での差は認められず、若干の持続性が認められた。また、結晶セルロースの90重量%以上の粒子の粒子径を10～100ミクロン、ヒドロキシプロピルセルロースの90重量%以上の粒子の粒子径を50～350ミクロンとして組成物を調製した場合（対照例56）、結晶セルロース単独に比べ最高血中濃度の著しい低下が確認された。

30 【0069】
【表20】

	血中濃度 (pg/ml)						
	15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分
実施例62	30	10	75	65	55	35	20
実施例63	30	15	85	15	65	35	20
実施例64	25	15	90	85	65	40	25
対照例53	5	25	40	30	25	10	5
対照例54	10	25	35	35	25	15	5
対照例56	0	5	10	5	0	0	0
対照例57	5	15	10	5	5	0	0
対照例58	5	25	30	25	10	5	0
対照例59	5	25	40	20	10	0	0

【0070】【実施例65～66】実施例65～66および対照例60～62として、黄体形成ホルモン放出ホルモン類の一つであるリュープロライド（Bachem社製）10mgに、その90重量%以上の粒子の粒子径を50～350ミクロンに調製した結晶セルロース（旭

化成社製：Avicel PH101）およびその90重量%以上の粒子の粒子径を10～100ミクロンに調製したヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC）をそれぞれ160mg、および40mgずつ混合し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム0.21

mgを加え、粉末組成物を調整した。ただし、使用したヒドロキシプロピルセルロースの粘度は2%水溶液で2.0~2.9cpsのもの(対照例60)、3.0~5.9cpsのもの(対照例61)、6.0~10.0cpsのもの(対照例62)、150~400cpsのもの(実施例65)、および1000~4000cps(実施例66)のものを使用した。これらの組成物(実施例65~66、対照例60~62)を白色在来種雄性家兎(体重2.5~3.0kg)の鼻腔内に粉末投与器*

* (帝人社製:パプライザー)にて組成物の投与量が、2.5mg/kgとなるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中のリユープロライドをRIA法により測定した。結果を表21に示す。ヒドロキシプロピルセルロースの粘度が150cps以上の時に、著しく吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。

【0071】

【表21】

	血中濃度 (ng/ml)						
	15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分
実施例 65	70	100	130	95	70	50	20
実施例 66	60	120	130	100	65	45	15
対照例 60	35	60	50	40	40	20	10
対照例 61	40	65	50	45	30	25	20
対照例 62	35	35	50	40	40	30	25

【0072】 [実施例67] 実施例67及び対照例63~65として、ペプチド・蛋白質性薬物のモデル化合物となり得る親水性多糖のFITC-dextran (Sigma社製、平均分子量4400) 10mgに、表22に記載したような粒子径をその90重量%以上の粒子がもつ、ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達社製: HPC)、結晶セルロース(旭化成社製: Avicel PH101)をそれぞれ19mg、171mgづつ混合(実施例67、対照例63、64)、もしくは、結晶セルロース(旭化成社製: Avicel PH101)のみ190mgを混合(対照例65)し、粉末状組成物を調製した。これらの組成物を白色在来種雄性家兎(体重3kg)の鼻腔内に粉末投与器(帝人社製: パプライザー)にて組成物の投与量が4mg/kgとなるよ※

※うに投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中のFITC-dextran (FD4) 濃度をHPLCにより測定した。結果を図1に示す。水吸収性でかつ水難溶性の基剤である結晶セルロースに、その11重量%の水吸収性でかつゲル形成性の基剤であるヒドロキシプロピルセルロースを組み合わせるにより、結晶セルロースのみよりも最高血中濃度を向上させることができ、さらにはヒドロキシプロピルセルロースの粒子径を38~50ミクロンとした本発明の組成物により、さらに有意に最高血中濃度を向上させることができることがわかる。

【0073】

【表22】

各基剤の90重量%以上がしめる粒度の範囲

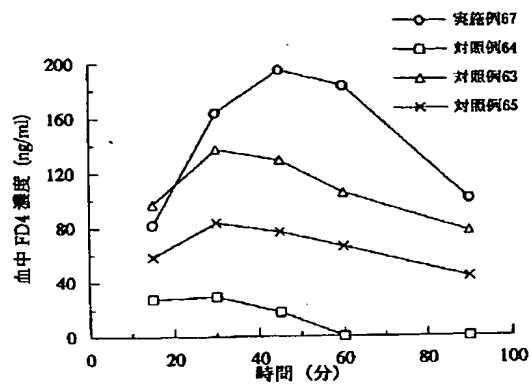
	結晶性セルロース	ヒドロキシプロピルセルロース
実施例 67	38~150	38~50
対照例 63	38~150	38~150
対照例 64	38~150	150~350
対照例 65	38~150	

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、本発明の吸収性が改善された粉末状経鼻投与組成物(実施例67: -○-と、対照例の粉末状

経鼻投与組成物(対照例63~65: 各々、-□-、-△-、-×-を家兎に投与した場合のFITC-dextran濃度(ng/ml)を示している。

【図1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 K 38/22

A 6 1 K 45/00

AAH

38/28

AAN

38/26

AAS

38/23

ABF

38/11

ABG

38/27

ABP

38/17

ABQ

38/04

ABU

38/55

ACB

38/21

ACF

45/00

ACG

AAE

ACH

AAH

ACL

AAN

ACN

AAS

ACP

ABF

ADP

ABG

ADU

ABP

AEM

ABQ

ABU

47/32

B

ACB

47/36

B

ACF

47/38

F

ACG

B

ACH

47/42

B

ACL

A 6 1 K 37/02

ACN

37/24

ACP

37/26

ADP

37/28

ADU

37/30

AEM

37/34

47/32

37/36

47/36

37/42

47/38

37/43

47/42

37/64

37/66

H

// (A 6 1 K 47/38

47:36)

(A 6 1 K 47/38

47:42)

(A 6 1 K 47/38

47:32)

(72) 発明者 藤井 隆雄

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人
株式会社東京研究センター内